

Elżbieta Kozek, Przemysław Witek, Maciej Małecki, Agnieszka Foltyn,  
Alicja Borodako, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Zależność wskaźników analizy czasowej i częstotliwościowej dobowej zmienności rytmu serca, odstępu i dyspersji QT oraz JT i ich wartości skorygowanych u chorych na cukrzycę typu 1

The relation between time- and frequency-domain measures of heart rate variability, QT interval and dispersion, JT interval and corrected JT in patients with type 1 diabetes

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Chorzy na cukrzycę powikłaną autonomiczną neuropatią układu sercowo-naczyniowego (CAN, *cardiovascular autonomic neuropathy*) są zagrożeni nagłym zatrzymaniem krążenia wskutek poważnych zaburzeń rytmu serca. W przebiegu cukrzycy powikłanej autonomiczną neuropatią układu sercowo-naczyniowego, w wyniku zaburzenia wzajemnych relacji układu współczulnego i przywspółczulnego, upośledzeniu ulega zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), a także stabilność elektryczna mięśnia sercowego.

**CEL PRACY.** Celem pracy było badanie parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej dobowej zmienności rytmu serca u chorych na cukrzycę typu 1 i związku tych parametrów ze wskaźnikami repolaryzacji komórek: długością odstępów QT i JT, z ich wartościami skorygowanymi oraz z dyspersją.

**MATERIAŁ I METODY.** Badanie przeprowadzono u 17 chorych na cukrzycę powikłaną autonomiczną neuropatią układu sercowo-naczyniowego, rozpoznaną na podstawie co najmniej 2 dodatknych testów Ewinga, oraz u 17 chorych na cukrzycę bez CAN (wiek:  $37,76 \pm 11,78$  i  $31,65 \pm 7,98$  roku, czas trwania cukrzycy  $22,06 \pm 10,26$  i  $11,94 \pm 10,36$  roku). U każdego chorego przeprowadzono analizę czasową i częstotliwościową dobowej zmienności rytmu serca oraz oceniono odstęp QT i JT, ich wartości skorygowane według wzoru Bazetta (QTc, JTc) i dyspersję w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG.

**WYNIKI.** U chorych na cukrzycę powikłaną CAN stwierdzono niższe parametry analizy czasowej i częstotliwościowej HRV w ciągu doby, co świadczyło o dysfunkcji przywspółczulnej: rMSSD ( $13,7 \pm 4,28$  vs.  $27,12 \pm 12,7$  ms,  $p < 0,001$ ) oraz moc widma o wysokiej częstotliwości (HF) ( $3,67 \pm 0,81$  vs.  $5,19 \pm 0,69$  lnms<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), a także o dysfunkcji obu składowych układu autonomicznego: SDNN ( $72,41 \pm 31,43$  vs.  $95,0 \pm 27,65$  ms,  $p < 0,05$ ), SDNNindex ( $24,76 \pm 9,95$  vs.  $48,23 \pm 15,26$  ms,  $p < 0,001$ ) oraz całkowitą moc widma (*Tpower*) ( $6,23 \pm 0,87$  vs.  $7,55 \pm 0,57$  lnms<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) i moc widma o niskiej częstotliwości (LF) ( $4,49 \pm 1,02$  vs.  $6,31 \pm 0,57$  lnms<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Zaburzeniu uległa zmienność parametrów HRV zarówno w dzień, jak i w nocy. U chorych na cukrzycę powikłaną CAN odstęp JTc w badaniu EKG

Adres do korespondencji: dr med. Elżbieta Kozek  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel: (0 12) 424 83 31  
faks: (0 12) 12 421 97 86  
e-mail: ela\_kozek@yahoo.com  
Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 6, 382-389  
Copyright © 2006 Via Medica  
Nadesłano: 15.11.2005 Przyjęto do druku: 14.12.2006

był dłuższy w porównaniu z EKG chorych bez cukrzycy ( $310 \pm 36$  vs.  $286 \pm 27$  ms,  $p < 0,05$ ). Wykazano statystycznie istotną korelację między średnim odstępem QT i mocą widma o bardzo niskiej częstotliwości (VLF) ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ) oraz między średnim odstępem QT i LF ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Do granicy istotności statystycznej zbliżała się korelacja średniego odstępu QT ze wskaźnikiem LF/HF ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,06$ ). Średni odstęp QTc korelował znamienne z maksymalnym wskaźnikiem LF/HF ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ). Stwierdzono korelację między średnim odstępem JT i VLF ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Średni odstęp JTc korelował znamienne ze wskaźnikiem LF/HF ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), dyspersja JTc negatywnie korelowała z minimalnym SDNN ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ) natomiast dyspersja QTc z PNN50 ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

**WNIOSKI.** Parametry analizy czasowej i częstotliwościowej dobowej zmienności rytmu serca wskazują na dysfunkcję przywspółczulną, dysfunkcję obu składowych układu autonomicznego, a także na zaburzenie rytmu dobowego regulacji autonomicznej. Parametry dobowej zmienności rytmu serca wykazują związek ze wskaźnikami niejednorodnej repolaryzacji komórek. Dysfunkcja układu autonomicznego i zaburzenia repolaryzacji mogą sprzyjać poważnym zaburzeniom rytmu serca u chorych na cukrzycę typu 1 powikłaną autonomiczną neuropatią układu sercowo-naczyniowego.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca dobowa, zmienność rytmu serca, repolaryzacja komórek

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Patients with diabetes complicated by cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) are at risk of cardiac arrest as the result of life-threatening cardiac arrhythmia. In CAN, due to sympathetic and parasympathetic imbalance, heart rate variability (HRV) and electrical stability of the heart are reduced.

**AIM OF THE STUDY.** The aim of the study was to analyze time- and frequency-domain HRV in patients with type 1 diabetes and their relation with ventricular repolarization parameters: QT and JT, corrected QT and JT, and dispersion of the parameters.

**MATERIAL AND METHODS.** We studied 17 patients with CAN based on at least two Ewing tests and 17 patients without CAN (age:  $37.76 \pm 11.78$  and  $31.65 \pm 7.98$ , diabetes duration  $22.06 \pm 10.26$  and  $11.94 \pm 10.36$  years). In all subjects we measured time- and frequency-domain components of HRV; QT and JT intervals in the 12-lead ECG, corrected QT

and JT (QTc, JTc) using Bazett formula, and dispersion. **RESULTS.** In patients with CAN time- and frequency-domain HRV were decreased in the entire 24 hours, indicating parasympathetic dysfunction: rMSSD ( $13.7 \pm 4.28$  vs.  $27.12 \pm 12.7$  ms,  $p < 0.001$ ) and high frequency (HF) power ( $3.67 \pm 0.81$  vs.  $5.19 \pm 0.69$  lnms<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), as well as combined sympathetic and parasympathetic impairment: SDNN ( $72.41 \pm 31.43$  vs.  $95.0 \pm 27.65$  ms,  $p < 0.05$ ), SDN-Nindex ( $24.76 \pm 9.95$  vs.  $48.23 \pm 15.26$  ms,  $p < 0.001$ ), total power (Tpower) ( $6.23 \pm 0.87$  vs.  $7.55 \pm 0.57$  lnms<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) and low frequency (LF) power ( $4.49 \pm 1.02$  vs.  $6.31 \pm 0.57$  lnms<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ). HRV measures were also impaired at daytime and nighttime. In patients with CAN JTc on the 12-lead ECG was longer than in patients without CAN ( $310 \pm 36$  vs.  $286 \pm 27$  ms,  $p < 0.05$ ). There was a significant correlation between mean QT and very low frequency (VLF) ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.01$ ), and between mean QT and LF ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ). The correlation between mean QT and LF/HF ratio was of borderline significance ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.06$ ). Mean QTc was correlated significantly with maximal LF/HF ratio ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ). There was a correlation between mean JT and VLF ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.05$ ). Mean JTc was correlated significantly with the LF/HF ratio ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ), JTc dispersion was negatively correlated with minimal SDNN ( $r = -0.36$ ,  $p < 0.05$ ), whereas QTc dispersion with pNN50 ( $r = -0.34$ ,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS.** Changes in time- and frequency-domain measures of HRV reflect parasympathetic dysfunction, combined sympathetic and parasympathetic impairment and impaired autonomic regulation of the heart rate. HRV parameters have been found to correlate with markers of heterogeneous ventricular repolarization. Autonomic dysfunction and impaired repolarization may provide a substrate for severe cardiac arrhythmia in patients with type 1 diabetes and CAN.

**Key words:** diabetes mellitus, heart rate variability, ventricular repolarization

## Wstęp

Uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego rozpoczyna się z chwilą zachorowania na cukrzycę, postępuje z czasem jej trwania, a w pewnym momencie może się ujawnić klinicznie. W pierwszej kolejności dochodzi do uszkodzenia funkcji układu przywspółczulnego, w bardziej zaawansowanych postaciach uszkodzeniu ulega układ współczulny. Bez-

objawowe uszkodzenie układu autonomicznego może być diagnozowane za pomocą testów neurofizjologicznych [1]. Cukrzycowa neuropatia autonomiczna jest najsilniej wyrażona w układzie sercowo-naczyniowym, tutaj też najłatwiej się ją bada. Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego opiera się na badaniu zmienności rytmu serca w spoczynku, a także pod wpływem określonych wystandaryzowanych bodźców (testy Ewinga): głębokiego oddychania, próby Valsalvy, pionizacji oraz długotrwałego izometrycznego skurczu mięśni przedramienia [1, 2].

Oceny zmienności rytmu serca można także dokonać poprzez analizę 24-godzinnego zapisu akcji serca. Badanie 24-godzinne pozwala stwierdzić zaburzenia dobowego rytmu aktywności układu autonomicznego i według niektórych autorów pozwala wykryć dysfunkcję układu autonomicznego wcześniej niż testy Ewinga [2, 4–6].

U chorych z autonomiczną neuropatią układu sercowo-naczyniowego (CAN, *cardiovascular autonomic neuropathy*) stwierdza się w zapisie EKG wydłużenie odstępu QT i wzrost dyspersji QT [7, 8]. Wykazano związek odstępu QT i jego dyspersji z neuropatią autonomiczną ocenianą u chorych na cukrzycę na podstawie testów Ewinga [9, 10]. Dyspersja odstępu QT jest wyrazem różnic repolaryzacji komórek zapisanych w poszczególnych odprowadzeniach EKG i może wskazywać na niestabilność elektryczną mięśnia sercowego. Wiele badań wskazuje na przydatność kliniczną oraz znaczenie rokownicze oceny QT i dyspersji QT. Dowiedziono przydatności badania wskaźników repolaryzacji komórek w prognozowaniu chorobowości i śmiertelności sercowej w populacji ogólnej [11]. Ocena zaburzeń repolaryzacji komórek ma także znaczenie u chorych na cukrzycę z neuropatią sercowo-naczyniową, szczególnie zagrożonych nagłym zatrzymaniem krążenia wskutek poważnych zaburzeń rytmu serca [8].

Metodyka pomiaru QT, dyspersji, wpływu częstotliwości rytmu serca oraz zakresu wartości prawidłowych nadal budzi kontrowersje. Chociaż tradycyjnie określa się QT jako wskaźnik repolaryzacji, dowiedziono, że w porównaniu z QTc pomiar JTc ma większe znaczenie w prognozowaniu incydentów wieńcowych w populacji [12].

Celem pracy było badanie parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej dobowej zmienności rytmu serca u chorych na cukrzycę typu 1 i ich związku ze wskaźnikami repolaryzacji komórek: długością odstępu QT i JT, z ich wartościami skorygowanymi (QTc i JTc) oraz z dyspersją QT (QTc) i JT (JTc).

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u 34 chorych na cukrzycę typu 1, 16 kobiet i 18 mężczyzn. Z badania wykluczono: chorych z jawną klinicznie lub elektrokardiograficznie chorobą niedokrwienną serca, chorych z zaburzeniami elektrolitowymi, chorych z zaburzeniami rytmu w wywiadzie, chorych leczonych lekami antyarytmicznymi, diuretykami lub lekami mogącymi wpływać na zmienność rytmu serca i odstęp QT. Wykluczono także chorych z neuropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. Wszyscy pacjenci byli leczeni intensywną insulinoterapią w modelu 4–5 wstrzyknięć. U każdego chorego przeprowadzono ocenę kliniczną, w tym ocenę przewlekłych powikłań cukrzycy. W celu oceny wyrównania cukrzycy oznaczano stężenie HBA<sub>1c</sub> oraz średnią dobową wartość glikemii. Nefropatię cukrzycową rozpoznawano na podstawie wartości wskaźnika albumina/kreatynina w próbce moczu oraz badania dobowego wydalania albuminy z moczem. Retinopatię cukrzycową rozpoznawano na podstawie badania oftalmoskopowego. Polineuropatię obwodową oceniano na podstawie badania neurologicznego z uwzględnieniem badania czucia wibracji. Neuropatię autonomiczną sercowo-naczyniową rozpoznawano na podstawie testów Ewinga, wykonywanych przy zastosowaniu skomputeryzowanego systemu ProSciCard. Oceniano zmienność rytmu serca w spoczynku, w czasie testu głębokich oddechów, w czasie próby Valsalvy, przy pionizacji, a także zmienność ciśnienia tętniczego podczas pionizacji oraz podczas ściskania dynamometru. Obecność neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego stwierdzano, gdy co najmniej 2 testy były dodatnie.

U każdego chorego wykonano 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera. Po selekcji technicznej i wykluczeniu odstępów RR będących wyrazem pobudzeń pozazatokowych i kombinacji pobudzeń oraz artefaktów, otrzymany zapis poddano ocenie zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), stosując analizę czasową i częstotliwościową (widmową). W analizie czasowej uwzględniono następujące wskaźniki:

- SDNN: odchylenie standardowe od średniej odstępów RR rytmu zatokowego;
- SDANNindex: odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR wszystkich 5-minutowych przedziałów 24-godzinnego zapisu;
- SDNNindex: średnia odchylen standardowych odstępów RR wszystkich 5-minutowych przedziałów 24-godzinnego zapisu;
- rMSSD: pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR;

— pNN50: odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczającymi 50 ms.

W analizie częstotliwościowej odstępów RR wykorzystano metodę szybkiej transformacji Fouriera. Oceniono następujące składowe widma zmienności odstępów RR rytmu zatokowego: *Tpower* — całkowitą moc widma, VLF — moc widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości (0,0033–0,04 Hz), LF — moc widma w zakresie niskich częstotliwości (0,04–0,15 Hz), HF — moc widma w zakresie wysokich częstotliwości (0,15–0,40 Hz) oraz wskaźnik LF/HF. Otrzymane wartości wskaźników analizy częstotliwościowej poddano transformacji logarytmicznej, obliczając logarytm naturalny.

U każdego chorego oceniono wartości średnie, maksymalne i minimalne wyżej opisanych wskaźników oraz wartości w ciągu dnia (6.00–22.00) i w nocy (22.00–6.00).

Ponadto u każdego chorego wykonano 12-odprowadzeniowy zapis EKG w spoczynku przy prędkości papieru 50 mm/s. Badanie EKG wykonywano, gdy wartości glikemii znajdowały się w granicach 80–120 mg/dl.

Długość odstępów RR, QT i JT w zapisie EKG oceniano manualnie. W celu zmniejszenia ryzyka błędów podczas oceny QT stosowano średnią arytmetyczną z 3 pomiarów RR, QT i JT w każdym odprawieniu. Następnie, posługując się formułą Bazetta ( $QTc(JTc) = QT(JT) / \sqrt{RR}$ ), wyliczono wartości skorygowane QTc i JTc. Dyspersję QT (JT) liczono jako różnicę między najdłuższym i najkrótszym odstępem. Dyspersję liczono dla wartości nieskorygowanych i skorygowanych według formuły Bazetta.

Analiza statystyczna obejmowała: test *t*-Studenta, test U Manna-Whitneya, analizę korelacji Pearsona i Spearmana.

## Wyniki

Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1. Pacjenci z neuropatią autonomiczną sercowo-naczyniową (CAN+) w porównaniu z chorymi bez neuropatii sercowo-naczyniowej (CAN–) cechowali się istotnie statystycznie dłuższym czasem trwania cukrzycy ( $p < 0,01$ ) oraz niższym wskaźnikiem masy ciała ( $p < 0,05$ ), a także częstszą obecnością nefropatii, retinopatii i polineuropatii obwodowej.

**Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy chorych na cukrzycę typu 1 w zależności od obecności autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej**

	CAN+ (n = 17)	CAN– (n = 17)
Wiek (lata)	37,76 ± 11,78	31,65 ± 7,98
Płeć K/M	9/8/10	
Czas trwania cukrzycy (lata)	22,06 ± 10,26**	11,94 ± 10,36**
Retinopatia (n)		
nieproliferacyjna	9	4
proliferacyjna	7	2
Nefropatia (n)		
mikroalbuminuria	4	0
makroalbuminuria	3	0
Neuropatia obwodowa (n)	13	4
Używki (n)		
papierosy	1	2
alkohol	0	1
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21,57 ± 2,9*	23,82 ± 2,8*
Ciśnienie tętnicze		
skurczowe [mm Hg]	129,8 ± 13,6	126,5 ± 12,4
Ciśnienie tętnicze		
rozkurczowe [mm Hg]	82,6 ± 7,6	79,5 ± 6,6
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,19 ± 1,35	8,12 ± 2,16
Średnia dobową glikemii [mg/dl]	136 ± 25,6	142 ± 31,8
Cholesterol [mmol/l]	4,68 ± 1,20	4,51 ± 1,01
Triglicerydy [mmol/l]	1,38 ± 0,73	1,22 ± 0,74
Dawka insuliny [j./d.]	54,8 ± 13,7	56,2 ± 24,5

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CAN+ — pacjenci z neuropatią sercowo-naczyniową; CAN– — pacjenci bez neuropatii sercowo-naczyniowej; \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$

**Tabela 2. Wskaźniki analizy czasowej HRV na podstawie 24-godzinnej zapisu EKG u chorych na cukrzycę typu 1 w zależności od obecności autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej**

	CAN+	CAN-	p
SDNN [ms]	72,41 ± 31,43	95,0 ± 27,65	0,03
SDANNindex [ms]	70,0 ± 31,37	84,65 ± 25,27	0,14
SDNNindex [ms]	24,76 ± 9,95	48,23 ± 15,26	0,0001
rMSSD [ms]	13,70 ± 4,28	27,12 ± 12,07	0,0001
pNN50 [%]	0,0 ± 1,37	4,0 ± 9,46	0,003
MAXSDNN [ms]	60,06 ± 28,9	73,64 ± 21,58	0,13
MAXrMSSD [ms]	14,47 ± 5,87	31,12 ± 14,84	0,0001
MAXpNN50 (%)	0,0 ± 2,1	5,0 ± 12,78	0,0014
MINSDDNN [ms]	25,35 ± 10,35	40,88 ± 12,4	0,0004
MINrMSSD [ms]	12,41 ± 5,27	23,18 ± 13,17	0,0037
MINpNN50 (%)	0,0 ± 2,18	1,0 ± 11,31	0,004
AWSDNN [ms]	59,71 ± 24,10	87,00 ± 25,06	0,002
AS SDNN [ms]	54,35 ± 19,66	82,24 ± 21,51	0,0004
AWrMSSD [ms]	12,88 ± 3,46	26,94 ± 12,18	0,0001
ASrMSSD [ms]	15,18 ± 6,29	27,82 ± 11,81	0,0005
AWpNN50 (%)	0,41 ± 0,87	7,71 ± 9,47	0,003
ASpNN50 (%)	1,24 ± 3,03	8,47 ± 9,71	0,006

CAN+ — pacjenci z neuropatią sercowo-naczyniową; CAN- — pacjenci bez neuropatii sercowo-naczyniowej; SDNN — odchylenie standardowe od średniej odstępów rytmu zatokowego; SDANNindex — odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR wszystkich 5-minutowych przedziałów 24-godzinnej zapisu EKG; SDNNindex — średnie odchylenie standardowe odstępów RR wszystkich 5-minutowych przedziałów 24-godzinnej zapisu EKG; rMSSD — pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR; pNN50 — odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczającymi 50 ms; max — wartości maksymalne; min — wartości minimalne; AW — dzień; AS — noc

Wykazano istotne ( $p < 0,05$ ) korelacje między wybranymi parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej HRV w badaniu holterowskim i 2 wybranych testach Ewinga: oceny HRV w spoczynku ( $r$ ) i podczas głębokiego oddychania ( $db$ ): rMSSD dzień i rMSSDr ( $r = 0,46$ ), rMSSD max i rMSSD r ( $r = 0,44$ ), SDNN noc i SDNN db ( $r = 0,5$ ), rMSSD 24 godz. i rMSSD db ( $r = 0,5$ ), rMSSD dzień i rMSSD db ( $r = 0,54$ ), rMSSD noc i rMSSD db ( $r = 0,45$ ), LF/HF 24 godz. i LF/HF r ( $r = 0,59$ ), LF/HF dzień i LF/HF r ( $r = 0,53$ ), LF/HF noc i LF/HF r ( $r = 0,64$ ).

W tabelach 2 i 3 przedstawiono parametry analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca na podstawie 24-godzinnej zapisu EKG u chorych CAN+ i CAN-. Pacjenci CAN+ wykazywali statystycznie istotnie niższe średnie parametry analizy czasowej: SDNN ( $p < 0,05$ ), SDNNindex ( $p < 0,001$ ), rMSSD ( $p < 0,001$ ) i pNN50 ( $p < 0,01$ ) oraz analizy częstotliwościowej:  $Tpower$ , VLF, LF, HF ( $p < 0,001$  dla wszystkich parametrów). Wartość wskaźnika LF/HF była w grupie CAN+ niższa w porównaniu z grupą bez neuropatii: stwierdzono różnicę na granicy istotności statystycznej

( $p = 0,05$ ). Wyniki badań obu grup różniły się także parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej w ciągu dnia ( $p < 0,001$ ). Stwierdzono także różnice w nocy, były one jednak istotne statystycznie tylko w odniesieniu do parametrów analizy czasowej ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). Ponadto u chorych z CAN moc widma o niskiej częstotliwości w dzień była prawie równa mocy widma w nocy, w przeciwieństwie do chorych bez neuropatii, u których moc widma LF w nocy była niższa. Moc widma o wysokiej częstotliwości u chorych z CAN była tylko nieznacznie wyższa w nocy niż w dzień, w przeciwieństwie do grupy bez CAN, gdzie różnica była o 50% większa.

W tabeli 4 przedstawiono wartości QT, JT oraz ich wartości skorygowane i wartości dyspersji w zależności od obecności autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej. Grupa CAN+ miała istotnie statystycznie krótszy odstęp RR w porównaniu z grupą bez neuropatii ( $p < 0,05$ ) oraz istotnie dłuższy odstęp JTc ( $p < 0,05$ ). Wykazano statystycznie istotną korelację między średnim odstępem QT i VLF ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ) oraz średnim odstępem QT i LF ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Do granicy istotności statystycznej

**Tabela 3. Wskaźniki analizy częstotliwościowej HRV na podstawie 24-godzinnego zapisu EKG u chorych na cukrzycę typu 1 w zależności od obecności autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej**

	CAN+	CAN–	p
<i>Tpower</i>	6,23 ± 0,87	7,55 ± 0,57	0,0001
VLF	5,9 ± 0,87	7,01 ± 0,61	0,0001
LF	4,49 ± 1,02	6,31 ± 0,57	0,0001
HF	3,67 ± 0,81	5,19 ± 0,69	0,0001
MAX <i>Tpower</i>	7,08 ± 0,98	8,17 ± 0,68	0,0007
MAXVLF	6,86 ± 0,97	7,78 ± 0,78	0,005
MAXLF	4,74 ± 1,24	6,6 ± 0,64	0,0001
MAXHF	3,81 ± 1,18	5,4 ± 0,76	0,0001
MINT <i>power</i>	5,08 ± 0,83	6,58 ± 0,71	0,0001
MINVLF	4,19 ± 0,93	5,67 ± 0,82	0,0001
MINLF	4,03 ± 0,96	5,5 ± 0,75	0,0001
MINHF	3,25 ± 0,93	4,87 ± 0,88	0,0001
AWT <i>power</i>	2,24 ± 0,87	7,57 ± 0,55	0,0001
AST <i>power</i>	6,17 ± 0,82	6,58 ± 2,81	0,57
AWVLF	5,93 ± 0,85	7,03 ± 0,58	0,0001
ASVLF	5,75 ± 0,98	6,12 ± 2,65	0,59
AWLF	4,48 ± 1,01	6,36 ± 0,59	0,0001
ASLF	4,47 ± 1,05	5,38 ± 2,34	0,15
AWHF	3,51 ± 0,82	5,19 ± 0,73	0,0001
ASHF	3,82 ± 0,88	4,52 ± 2,06	0,21
LF/HF	0,82 ± 0,52	1,12 ± 0,34	0,05
MAXLF/HF	0,93 ± 0,77	1,2 ± 0,52	0,23
MINLF/HF	0,77 ± 0,72	0,63 ± 0,72	0,56
AWLF/HF	0,97 ± 0,47	1,17 ± 0,35	0,17
ASLF/HF	0,65 ± 0,63	0,86 ± 0,48	0,28

CAN+ — pacjenci z neuropatią sercowo-naczyniową; CAN– — pacjenci bez neuropatii sercowo-naczyniowej).  
*Tpower* — całkowita moc widma; VLF — moc widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości; LF — moc widma w zakresie niskich częstotliwości; HF — moc widma w zakresie wysokich częstotliwości; max — wartości maksymalne; min — wartości minimalne; AW — moc widma w dzień; AS — moc widma w nocy  
Wskaźniki wyrażono jako logarytm naturalny  $-\ln ms^2$

**Tabela 4. Odstępy QT i JT, wartości skorygowane QTc i JTc oraz dyspersja QT i JT i wartości skorygowanych u chorych na cukrzycę typu 1 w zależności od obecności autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej**

	CAN+	CAN–	p
RR [ms]	692 ± 110	779 ± 133	0,04
QT śr. I [ms]	333 ± 27	347 ± 49	NS
JT śr. [ms]	253 ± 25	252 ± 40	NS
QTc śr. [ms]	403 ± 40	394 ± 35	NS
JTc śr. [ms]	310 ± 36	286 ± 27	0,04
Dyspersja QT [ms]	55 ± 26	47 ± 27	NS
Dyspersja JT [ms]	52 ± 17	49 ± 27	NS
Dyspersja QTc [ms]	62 ± 33	53 ± 29	NS
Dyspersja JTc [ms]	56 ± 20	56 ± 30	NS

CAN+ — pacjenci z neuropatią sercowo-naczyniową; CAN– — pacjenci bez neuropatii sercowo-naczyniowej; NS — nieistotne

zbliżała się korelacja średniego odstępu QT ze wskaźnikiem LF/HF ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,06$ ). Średni odstęp QTc korelował znamienne z maksymalnym wskaźnikiem LF/HF ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ). Stwierdzono korelację między średnim odstępem JT i VLF ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Średni odstęp JTc korelował znamienne ze wskaźnikiem LF/HF ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), dyspersja JTc negatywnie korelowała z minimalnym SDNN ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ), natomiast dyspersja QTc z PNN50 ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

### Dyskusja

W badaniu stwierdzono, że pacjenci z neuropatią autonomiczną układu sercowo-naczyniowego, rozpoznaną na podstawie testów Ewinga, wykazywali znamienne obniżenie parametrów dobowej

zmienności rytmu serca — zarówno w analizie czasowej, jak i częstotliwościowej.

Dotyczyło to zarówno wskaźników rMSSD i pNN50, odzwierciedlających głównie napięcie nerwu błędnego, jak i wskaźników uwzględniających odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*), które są zależne od zróżnicowania rytmu w ciągu dnia i w nocy, a także między minimalną i maksymalną częstotliwością rytmu w ciągu doby (to oznacza, iż wartości tych wskaźników są miarą napięcia całego układu autonomicznego). Można więc wysnuć wniosek o uszkodzeniu układu przywspółczulnego, jak również o uszkodzeniu całego układu autonomicznego. Potwierdziła to analiza widmowa, wykazująca obniżenie wszystkich zakresów widma. Zakres widma VLF jest zależny głównie od termoregulacji, reaktywności naczyń obwodowych i układu renina–angiotensyna, widmo HF od układu przywspółczulnego i zmienności oddechowej, natomiast widmo LF zależy od obu układów i jest związane z funkcją baroreceptorów. Stosunek LF/HF traktuje się jako wskaźnik dynamicznej równowagi między dwoma układami autonomicznymi [1].

Zaburzeniu uległa także zmienność parametrów HRV w dzień i w nocy. Dotyczyło to przede wszystkim analizy widmowej. Fizjologicznie w nocy dominuje układ przywspółczulny, obniża się LF i rośnie HF, co w efekcie prowadzi do obniżenia wskaźnika LF/HF. U badanych chorych z CAN widmo LF w dzień było prawie równe LF w nocy, natomiast widmo HF w nocy tylko nieznacznie przekraczało HF w dzień. Może to dowodzić uszkodzenia układu przywspółczulnego w tej grupie chorych. Według badań Takase i wsp. porównanie HF w nocy i w zapisie 24-godzinny może stanowić czuły i prosty miernik cukrzycowej neuropatii autonomicznej, użyteczny w wykrywaniu wczesnej dysfunkcji układu autonomicznego [13]. W opisanym badaniu u chorych z CAN całkowita moc widma o wysokiej częstotliwości była prawie równa mocy widma w nocy, natomiast u pacjentów bez CAN moc widma w ciągu 24 godzin była wyższa niż moc widma HF w nocy.

Nie stwierdzono różnic między dniem i nocą w zakresie wskaźnika LF/HF. Może to wynikać z uszkodzenia zarówno układu przywspółczulnego, jak i współczulnego, co jest wyrażone przez obniżenie zarówno LF, jak i HF (w efekcie wartość wskaźnika nie zmienia się istotnie). W badaniu chorych na cukrzycę i objawową neuropatię Yamamoto i wsp. stwierdzili znaczącą redukcję wskaźników funkcji układu autonomicznego, zaobserwowano także zanik cyklicznego rytmu dobowego [14]. Podobne wyniki uzyskali Spallone i wsp. oraz Fujimoto i wsp. [15, 16].

W opisanym badaniu wykazano korelację między wybranymi parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej HRV na podstawie 24-godzinnego zapisu oraz w teście oceny spoczynkowej zmienności rytmu serca, a także w teście głębokich oddechów — sugeruje to równoważność obu metod badania.

Dotychczasowe badania dowodzą przydatności obu metod analizy HRV i ich porównywalności. Według badań Takase i wsp. analiza widmowa HRV cechuje się większą przydatnością przy różnicowaniu uszkodzenia przywspółczulnego i współczulnego, większą czułością i powtarzalnością [13].

W przedstawionym badaniu wykazano także związki parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej ze wskaźnikami repolaryzacji komórek. Wcześniej opisano, że u chorych z CAN wzrasta odstęp QT i jego dyspersja, co przemawia za niejednorodnością repolaryzacji komórek [7–10]. Metaanaliza 17 badań odstępu QTc w cukrzycy wykazała, że pomiar QTc jest specyficznym, chociaż mało czułym wskaźnikiem neuropatii autonomicznej [17]. Kontrowersyjne są natomiast wyniki badań dotyczących zależności stopnia uszkodzenia układu autonomicznego i QT [9, 10, 18]. Z kolei Valensi i wsp. wykazali, że analiza repolaryzacji komórek na podstawie badania 24-godzinnego może być czułym wskaźnikiem progresji neuropatii [19]. W obecnym badaniu wykazano korelację między QT i mocą widma o bardzo niskiej i niskiej częstotliwości, a także między QTc i wskaźnikiem LF/HF. Natomiast dyspersja JTc negatywnie korelowała z SDNN, a dyspersja QTc z PNN50. Może to sugerować, iż dysfunkcja układu przywspółczulnego i przewaga sympatykotonii jest związana z wydłużeniem QT i JT, zaś dysfunkcja zarówno układu przywspółczulnego, jak i współczulnego ze wzrostem dyspersji QT (JT). Podobne wyniki uzyskali Takahashi i wsp., którzy stopień denerwacji serca oceniali za pomocą scyntygrafii perfuzyjnej 123I-metajodobenzylguanidyną [20]. Badania Clausa i wsp. nie wykazały związku uszkodzenia układu autonomicznego z długością odstępu QTc [21]. Tanikawa i wsp. stwierdzili, że HRV i pomiar dyspersji QT u chorych na cukrzycę przed i po pionizacji wykazywały zależność i stanowiły wskaźniki ryzyka nagłej śmierci sercowej [22].

W obecnym badaniu stwierdzono statystycznie istotnie dłuższy odstęp JTc u chorych z CAN. Pomiar odstępu JT pozwala wyeliminować wpływ czasu trwania QRS, co czyni JT bardziej specyficznym wskaźnikiem repolaryzacji komórek. Badania porównawcze odstępu QTc i JTc w prognozowaniu epizodów wieńcowych potwierdzają większą

przydatność oceny JTc [12]. Neuropatia autonomiczna jest poważnym powikłaniem u chorych na cukrzycę oraz zmiennym czynnikiem ryzyka zwiększającym śmiertelność, między innymi przez niekorzystny wpływ na repolaryzację komórek [2].

Do istotnych czynników, które mogą wpływać zarówno na wyniki badania neuropatii, jak i na QT, należy wyrównanie metaboliczne [23, 24]. W obecnym badaniu nie stwierdzono związku stężenia HbA<sub>1c</sub>, a także średniej dobowej glikemii z badanymi parametrami repolaryzacji. Należy podkreślić, iż EKG wykonywano w warunkach normoglikemii, wiadomo bowiem, że zarówno hipoglikemia, jak i ostra hiperlikemia mają istotny wpływ na odstęp QT [23, 24].

Osobnym zagadnieniem jest związek innych przewlekłych powikłań cukrzycy ze wskaźnikami repolaryzacji komórek. Szczególnie istotna wydawałaby się tu rola nefropatii, niestety ograniczona liczebnie w opisywanym badaniu podgrupa chorych z mikroalbuminurią i jawną nefropatią nie upoważnia do formułowania wniosków w tym zakresie, w związku z czym wymagane są dalsze badania dotyczące CAN.

## Wnioski

1. Parametry analizy czasowej i częstotliwościowej dobowej zmienności rytmu serca dobrze korelują z parametrami wybranych testów Ewinga i wskazują na dysfunkcję przywspółczulną, dysfunkcję obu składowych układu autonomicznego, a także na zaburzenie rytmu dobowego regulacji autonomicznej.
2. Parametry dobowej zmienności rytmu serca wykazują związek ze wskaźnikami niejednorodnej repolaryzacji komórek.
3. Dysfunkcja układu autonomicznego i zaburzenia repolaryzacji mogą sprzyjać poważnym zaburzeniom rytmu serca i wiązać się z ryzykiem nagłego zatrzymania krążenia u chorych na cukrzycę typu 1 z autonomiczną neuropatią sercowo-naczyniową.

## PIŚMIENNICTWO

1. Spallone V., Menzinger G.: Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 567–576.
2. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F.: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med.* 1980; 193: 95–108.
3. Ewing D.J., Neilson J.M.M., Shapiro C.M., Stewart J.A., Reid W.: Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br. Heart J.* 1991; 65: 239–244.
4. Molgaard H., Christensen P.D., Sørensen K.E., Christensen C.K., Mogensen C.E.: Association of 24-h cardiac parasympathetic activity and degree of nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1992; 41: 812–817.
5. Burger A.J., Charlab M., Weinrauch L.A., D'Elia J.A.: Short- and long-term reproducibility of heart rate variability in patients with long-standing type 1 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1198–1202.
6. May O., Arildsen H.: Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus. How many tests to use? *Journal of Diabetes Complications* 2000; 14: 7–12.
7. Veglio M., Borra M., Stevens L.K., Fuller J.H., Perin P.C.: The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 68–75.
8. Veglio M., Sivieri R., Aglia A., Scaglione L., Cavallo-Perin P.: QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 2000; 23: 1381–1383.
9. Klupa T., Mroczek T., Galicka-Latała D., Kozek E., Siaradzki J.: Skorygowany odstęp QT a neuropatia cukrzycowa układu sercowo-naczyniowego. *Przegl. Lek.* 1995; 52: 1–5.
10. Wanik K., Dynowski W., Kozek E., Galicka-Latała D., Siaradzki J.: QT dispersion in type 1 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Med. Sci. Monit.* 1999; 5: 40–46.
11. Elming H., Holm E., Jun L. i wsp.: The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1391–1400.
12. Crow R.S., Hannan P.J., Folsom A.R.: Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex. The ARIC Study with 13 years of follow-up. *Circulation* 2003; 108: 1985–1989.
13. Takase B., Kitagawa H., Noritake M., Nagase T., Kurita A., Ohsuzu F., Matsuoka T.: Assessment of diabetic autonomic neuropathy using twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability. *Jpn. Heart J.* 2002; 43: 127–135.
14. Yamamoto M., Yamasaki Y., Kodama M. i wsp.: Impaired diurnal cardiac autonomic function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 2072–2077.
15. Spallone V., Bernadetti L., Ricordi L. i wsp.: Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993; 42: 1745–1752.
16. Fujimoto Y., Fukuki M., Hoshio A. i wsp.: Decreased heart rate variability in patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Jpn. Circ. J.* 1996; 60: 925–932.
17. Whitsel E.A., Boyko E.J., Siscovick D.S.: Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a metaanalysis. *Diabetes Care* 2000; 23: 241–247.
18. Tentolouris N., Katsilambros N., Papazachos G. i wsp.: Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 1049–1054.
19. Valensi P.E., Johnson N.B., Maisson-Blanche P., Extramania F., Motte G., Coumel Ph.: Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarisation in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 918–923.
20. Takahashi N., Nakagawa M., Saikawa T. i wsp.: Regulation of QT indices mediated by autonomic nervous function in patients with type 2 diabetes. *Int. J. Cardiol.* 2004; 96: 375–379.
21. Claus D., Meudt O., Rozeik C., Engelmann-Kempe K., Huppert P.E., Wietholtz H.: Prospective investigation of autonomic cardiac neuropathy in diabetes mellitus. *Auton. Res.* 2002; 12: 373–378.
22. Tanikawa T., Abe H., Tanaka Y., Nakashima Y.: Cardiac autonomic balance and QT dispersion during head-up tilt testing in diabetics with and without sensory neuropathy. *Clin. Exp. Hypertens.* 2004; 26: 137–144.
23. Landsted-Hallin L., Englund A., Adamson U., Lins P.E.: Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 299–307.
24. Marfella R., Nappo F., De Angelis L., Iscalchi M., Rossi F., Giugliano D.: The effect of acute hyperglycaemia on QT duration in healthy men. *Diabetologia* 2000; 43: 571–575.